

Проф. Ива Христова, проф. Вилиам МонеВ

Национален център по заразни и паразитни болести,
София

Хеморагична треска с бъбречен синдром – етиологични и епидемиологични характеристики в България (обзор)

Резюме

ХТБС се причинява от хантавирусите Хантаан, Добрава, Сеул и Пумала. Известни са три различни генотипа Добрава хантавируси – DOBV-Af, DOBV-Aa и DOBV-Ap. Известно е, че хантавирус Пумала причинява по-леки заболявания, докато по правило хантавируси Добрава са отговорни за тежките форми на ХТБС. Изследвания в Гърция показват, че всички диагностицирани лабораторно случаи на ХТБС се дължат на Добрава, в Словения те се дължат по равни на Добрава и Пумала, а в Западна Европа и скандинавските страни Добрава хантавируси се доказват при под 1% от хантавирусните инфекции. В България наскоро проведени изследвания, подобно на Гърция, доказва само хантавируси Добрава сред наши болни с ХТБС. Настоящият обзор представя историята на познанията ни за това заболяване, основните положения на епидемиологията и профилактиката, на етиологията и лабораторната му диагностика.

Ключови думи: ХТБС, RT-PCR, епидемиология

В началото на ХХ в. в Далечния Изток различни автори описват заболявания с хеморагични прояви и засягане на бъбреците. Ретроспективни данни показват, че съобщенията на руски, японски и китайски автори, извършени независимо един от друг, се отнасят за подобни случаи. През 1934–1935 г. Тарганска в Хабаровск, Китано в Манжурия и Цетерхолм в Швеция документират също заболявания със сходна клинична картина^{4, 31, 46}. Първият голям епидемичен взрив описва Щулфаут през 1943 г. във Финландия – за три месеца на съветско-финландския фронт заболяват около 1000 немски и 60 финландски войници^{19, 45}. Прави впечатление, че финландците боледуват многократно по-малко от немците. Подобна картина се наблюдава и при откриването на Кримската-Конго хеморагична треска: през 1944 г. на току-що освободения от немска окупация полуостров

Hemorrhagic fever with renal syndrome – etiological and epidemiological features in Bulgaria (review)

Iva Christova, William Monev

National Center of Infectious and Parasitic Diseases

Abstract

HTBS is caused by Hantaan, Dobrava, Seoul and Puumala hantaviruses. Three different genotypes Dobrava viruses are known – DOBV-Af, DOBV-Aa, and DOBV-Ap. It is known that Puumala hantaviruses cause milder diseases, when, as a rule, Dobrava hantaviruses are responsible for the severe HTBS. Investigations in Greece show all laboratory diagnosed HTBS cases caused by Dobrava hantavirus, in Slovenia they are caused 50% each by Puumala and Dobrava, when in Western Europe and Scandinavian countries Dobrava caused less than 1% of hantavirus infections. In Bulgaria, the last investigations show, similar with Greece, only Dobrava hantaviruses to cause HTBS in our patients. The present review elucidates history of our knowledge about this illness, main features of epidemiology and prevention, etiology and laboratory diagnostics.

Key words: HFRS, RT-PCR, epidemiology

Крим Чумаков проучва епидемия от нова хеморагична треска, като заболялите между местното население били много по-малко от пленниците немци¹. Особено голям брой заболявания – около 3000 души, се наблюдава сред американските войски по време на войната в Корея през 1951–1953 г.²³ Днес това епидемиологично явление наричаме „проепидемичване на местното население“. През 1937 г. по предложение на А. А. Смородинцев новото заболяване е наречено „хеморагичен нефрозонефрит“. След Втората световна война научните дирения набират скорост и се установява, че болестта се среща в различни варианти в полосата на умерения климат от Тихия океан до Балтийско море. През 1954 г. М. П. Чумаков предлага заболяването да се нарича „хеморагична треска с бъбречен синдром“ (ХТБС). Предложението се одобрява и препоръчва от експертния комитет на СЗО

през 1982 г. като единно обозначение на нозологичната единица⁴⁸. В нашето съвремие след разкриване на етиологията на болестта хантавирусните инфекции се възприемат като глобален проблем на здравеопазването, тъй като се наблюдават повсеместно и значението им непрекъснато расте.

У нас се счита, че първите две заболявания от ХТБС, установени ретроспективно, са били през 1953 г. в Пазарджик и Силистра. През 1954 г. заболяват и умират двама горски работници в Благоевградски окръг. През 1956 г. Илия Досев съобщава за наблюдавани от него двама болни от хеморагичен нефрозонефрит от с. Балкански, Разградски окръг, заболели в края на 1955 г. и оздравели. Първото описание на епидемичен взрив от ХТБС публикува през 1956 г. Радко Киров⁵. Епидемиологията на заболяването е проучена в последващите години от П. Вербев, Д. Братованов, Е. Гъбев, К. Кузмов, В. Монеv и др.

ЕТИОЛОГИЯ

Хеморагичната треска с бъбречен синдром (ХТБС) се причинява от няколко вида хантавируси, принадлежащи към **род Hantavirus на сем. Bunyaviridae**. Род *Hantavirus* включва две групи вируси: хантавируси на Стария свят, причиняващи ХТБС, и хантавируси на Новия свят, причиняващи хантаанпулмонарния (или кардиопулмонарния) синдром.

Хантавирусите имат сферична форма с диаметър от 80 до 120 nm с повърхностни изпъквания, разположени върху двуслойна липидна обвивка. Вирусната РНК е с отрицателна полярност. Вирусният геном е съставен от три сегмента РНК. Геномните сегменти – голям (L), среден (M) и малък (S), са включени в три отделни нуклеокапсидни структури, заобиколени от липидна обвивка, съдържаща два вирус-специфични гликопротеина, обозначени като G₁ и G₂. Тези гликопротеини медиат прикрепването и проникването в клетката на вируса. Големият L-сегмент на хантавирусите кодира РНК-зависимата РНК-полимераза, която играе ролята

на репликаза, транскриптаза, ендонуклеаза, вероятно и хеликаза, М-сегментът кодира прекурсора на двата обвивъчни гликопротеина G₁ и G₂, а малкият S-сегмент – нуклеопротеина NP, който е основният структурен компонент на трите рибонуклеокапсида (фиг. 1).

ХТБС се причинява от хантавирусите *Хантаан, Добрава, Сеул* и *Пумала*, докато хантавирусите *Син Номбре, Андес* и други причиняват хантаанпулмонарния синдром. Филогенетично *Саарема* хантавирусите са много сходни с *Добрава*. Известни са три различни генотипа *Добрава* хантавируси – *DOBV-Af, DOBV-Aa* и *DOBV-Ap*, изолирани съответно от горската, полската и кавказката мишка – *Arodemus flavicollis, Arodemus agrarius* и *Arodemus ponticus*. Известно е, че хантавируси *Пумала* причиняват по-леки заболявания, докато по правило хантавируси *Добрава* са отговорни за тежките форми на ХТБС. Изследвания в Гърция показват, че всички диагностицирани лабораторно случаи на ХТБС се дължат на *Добрава*, в Словения те се дължат по равно на *Добрава* и *Пумала*, а в Западна Европа и скандинавските страни *Добрава* хантавируси се доказват при пог 1% от хантавирусните инфекции²⁶. В България наскоро проведени изследвания, подобно на Гърция, доказаха само хантавируси *Добрава* сред наши болни с ХТБС³⁸.

За разлика от останалите вируси на семейството, които редуват репродукцията си между гръбначни и артроподи, при хантавирусите **не е установен репликативен цикъл в артроподи**. В клетките на гостоприемниците си (гръзачите) и в клетъчни култури хантавирусите не причиняват отчетлива цитопатология.

Хантавирусите се култивират успешно в клетъчните линии Vero-E6, A-529 и макрофагиалната линия U-39. В засегнатите клетки хантавирусите осъществяват персистиращ тип инфекция без цитопатичен ефект.

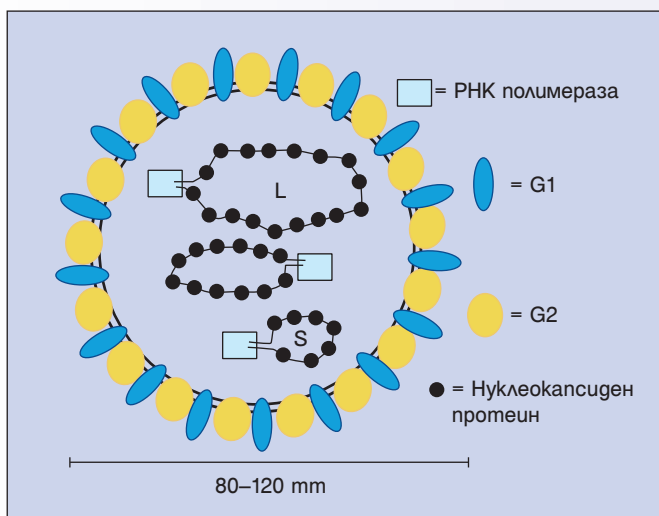
Добър модел за размножаване са новородените едновудневни бели мишки и плъхове при подкожно, мускулно, перитонеално и мозъчно заразяване.

Лабораторна диагностика

За лабораторна диагностика на ХТБС се прилагат молекулярни и серологични методи.

Вирусната изолация е трудоемка и недостатъчно ефективна. Извършва се в специално оборудвани лаборатории с ниво на биобезопасност 3 (BSL 3). За целта се използват клетъчни култури или подкожно инжектиране на новородени мишлета с кръв от болния, взета в първите 1–7 дни от началото на заболяването. Вирусните антигени могат да се открият в белия дроб, галака, бъбреците, черния дроб и мозъка на заразените мишки. Някои хантавируси не могат да бъдат изолирани на клетъчни култури, но други се култивират само на клетъчната линия Vero E6. Основният метод за серотипиране на хантавирусите е PRNT (plaque-reduction neutralization test) – доказване със специфични неутрализиращи антитела^{21, 41}.

Методът обратнотранскриптазна **полимеразно-**



Фиг. 1. Структурна организация на вирионите от сем. Bunyaviridae по Lednicky³⁵

Верижна реакция (RT-PCR) е високочувствителен при откриване на минимални количества вируси в различни биологични материали от животни и човек. Вирусна РНК се открива от първите дни на клиничната изява на ХТБС до 15–18 дни след нея. Доказва се в кръвта, серума, урината, биопсични или аутопсионни материали^{37, 39, 40, 49}. Разработени са протоколи за nested и едностъпкови RT-PCR за доказване на малкия, средния и големия сегмент на хантавирусите, причиняващи ХТБС^{32, 37, 43}.

През последните години се въведе техниката RT-PCR в реално време (real-time RT-PCR) за доказване на хантавирусите. Съществуват различни протоколи, основани на тази техника, с висока чувствителност, специфичност и възпроизводимост. Разработени са специфични и високочувствителни системи real-time RT-PCR първоначално за откриване на хантавирус Риппала в клинични материали²⁴, а по-късно – за четирите основни хантавируса, причинители на ХТБС^{17, 28, 33, 34, 47}. Предимство на real-time RT-PCR техниката е възможността за количествена преценка на вирусния товар. Оказва се, че пациентите с тежка форма на ХТБС са с по-висок *Добрава* хантавирусен товар, в сравнение с пациентите с леки форми на болестта – 6.15 срещу 4.67 log (10)⁴⁰.

За **серологична диагностика** на хантавирусните инфекции в света се използват имунофлуоресцентният метод (ИФМ), ензимносвързаният имуносорбентен тест (ELISA) и имуноблотът^{25, 29, 42}. Специфичните антитела от клас IgM се откриват още на втори–трети ден от заболяването, докато появата на IgG може да отнеме седмици. Поради кръстосаната антигенна реактивност на *Хантаан* и *Добрава* хантавирусите, често за откриване на *Добрава* се използва *Хантаан* антиген. За откриване на IgM антитела се препоръчва използването на IgM-capture техниката с нативен вирусен или рекомбинантен N-протеин^{18, 22, 26, 30, 44}. IgM антителата могат да се откриват до две години след заболяването, докато IgG антителата могат да персистират до края на живота. Във Финландия са разработени и въведени бързи имунохроматографски тестове за откриване на IgM антитела срещу причиняващите ХТБС в Европа хантавируси²⁷.

Епидемиология

ХТБС е природно-огнищно заболяване – дива зооноза. Резервоар на заразата са преди всичко дивы гризачи. Циркулацията на причинителя вирус в природата се осъществява между популациите на различни мишевидни гризачи, без да се изключва възможността за участие и на други бозайници. Исторически това се доказва с първите изолати на причинителя от Ho Wang Lee, И. Н. Гавриловская, Brumer-Korvenkontio^{3, 20, 36}. Водещо преобладаване като извор на заразата за човека показват горските и полските мишки и полевките. В нашата страна В. Сербезов и Б. Камаринчев доказаха хантавируси не

само в различни видове дивы гризачи, но и сред сивия и черния плъх за първи път в Европа – през 1984 г.^{9, 10} В последващи проучвания те получиха серологични доказателства за широко присъствие на вируса и в селскостопанските животни (говеда, овце, свине, птици) – в някои ендемични райони с честота дори до 80% положителни находки^{14, 15}.

Днес във всички природно-огнищни зони на ХТБС е установен полихосталният характер на огнищата. В най-активните природни огнища причинителят на заболяването се открива практически у всички видове горски гризачи и насекомоядни. Най-голяма е поразеността на фоновите видове в конкретните ландшафтни популации, които имат най-голяма екологична пластичност и достатъчно висока и устойчива численост.

Основните епидемиологични характеристики на ХТБС се потвърждават и в нашата страна, където ендемичността на епидемичния процес е резултат от епизоотичния процес между гризачите като главен резервоар на заразата. Сборни проучвания върху фауната в природните огнища в страната показват, че три са основните видове мишевидни гризачи, обитаващи тези места: обикновената горска мишка (*Apodemus sylvaticus*), жълтогърлата горска мишка (*Apodemus flavicolis*) и кафявата горска полевка (*Clethrionomys glareolus*), представляват около 80% от видовете⁵⁻⁷.

Още при първите проучвания на ХТБС в България, в края на 50-те години на XX в., Вербев и сътр. стигат до извода, че резервоарът на заразата не е специфичен². Постава се тезата за предилекционен резервоар от заражена популация гризачи⁵. Заразената популация е относително териториално обособена и може да бъде различна в зависимост от географските ландшафтни особености, видовия състав на фауната и други екологични фактори.

Инфекцията с хантавируси протича сред гризачите доброкачествено, по типа на персистираща инфекция, с дълготрайно отделяне на причинителя – месеци и даже повече от година⁸. Това ги прави твърде ефективни извори на зараза с всички произтичащи рискове за околното население. Откриването на причинителите сред градски популации на сивия и черния плъх и регистрирането на заболявания в големи градове увеличава съществуващия риск. Няма практически рискове от разяване от домашни животни. Болният човек не играе епидемиологична роля като извор на зараза.

Медицинското значение на извора на заразата има и епидемиогенетичен аспект. Съществува зависимост между количеството на резервоарите на зараза и заболяемостта от ХТБС. Това значи, че динамиката на числеността на популациите на гризачите е съществена за наличието и промените на риска от заразяване.

Динамиката на числеността на гризачите е основен раздел от тяхната екологична характеристика. Тя е многофакторно обусловена: най-общо, популацията на даден вид има определена динамична възрастова и поло-

ва структура, плътност, плодovitост, смъртност, биотични особености и др., които са характерни. Специално за гризачите – резервоар на зараза, миграционните процеси са изключително съществени за епидемичния им потенциал. Те стоят в основата на т.нар. „урагация“ на епидемичния процес при ХТБС. Най-общо, числеността на популациите гризачи може да се представи като саморегулираща се система, която чрез комплексни биогеоценоотични механизми „се стреми“ към най-благоприятната численост от гледна точка на вида.

Изхождайки от тези разсъждения, е обяснима връзката между числеността на гризачите и заболяемостта сред хората в природните огнища. Многобройни наблюдения регистрират успоредност на подема в числеността на популациите на предилекционния резервоар на зараза с последващ подем на заболяемостта и по-нататък спадът на числеността е свързан с намаление на заболяемостта. Тази зависимост не винаги е праволинейна. Да се има предвид, че за възникването на епизоотична ситуация увеличената численост на гризачите няма дължителен автоматизъм. Потенциращи фактори са активността и учестеният контакт между гризачите (осъществяването на механизма на предаване), които зависят от много фактори, например от края на зимата и началото на пролетта, настъпване на размножителния период, появяване на голям брой млади особи с по-висока чувствителност към инфекцията¹⁶.

При една природно-огнищна инфекция, каквато е ХТБС, механизмът на предаване на заразата следва да се разглежда в два аспекта: 1. **Механизъм на циркулация на причинителя сред естествения резервоар** на заразата (без участие на човека), или механизъм при епизоотичния процес; 2. **Механизъм на предаване на заразата на хората.**

Сред гризачите основният път на предаване на заразата е контактният. Начинът на живот и поведението на гризачите указват за необикновено тесни контакти помежду им. Гнездата на гризачите са постоянно обитавани от т.нар. „нидиколи“ или гнездови обитатели. Това са различни видове членестоноги (кърлежи, твърдокрили и др.), които са се приспособили за живот в гнездата на гризачите. Между нидиколните обитатели и техните хазаи гризачи съществуват много тесни взаимоотношения. Независимо от това, невъзможността да се изолира вирусът на ХТБС от гнездовите обитатели указва налични биологични препятствия за размножаването му в тях. Днес трансмисивният механизъм на предаване между гризачите е отречен. Тесният контакт между гризачите в гнездата осигурява предаването на вируса без еволюционна необходимост от участие в този механизъм на гнездовите обитатели. Вирусът на ХТБС се отделя от инфектираните гризачи след краткотрайна вiremична фаза (7–12 дни). Във фекалиите вирусът е в малко количество и се открива между 12-ия и 40-ия ден след заразяването; в слюнката – между 9 и 40 дни. Не-

сравнимо по-дълго се отделя с урината – над 12 месеца, което е практически пожизнено. Като се изхожда от кратката вiremия и от тесния контакт между гризачите в гнездата им, основен фактор за предаване на заразата се счита урината им. Пътищата за разпространение на заразата са разнообразни – алиментарен, въздушно-капков и въздушно-прахов, покривен.

Контактният път на предаване се благоприятства от някои етологични (поведенчески) особености на гризачите. Гризачите живеят в определени индивидуални участъци, като не допускат нови заселници във вече заетата територия. Маркирането с урина е характерно за мишевидните гризачи. Поведението на гризачите е свързано и с тяхното физиологично състояние, хранителни ресурси, климатични фактори и др. През размножителния период напролет се увеличава двигателната им активност, свързана с увеличени контакти между половете, като копулацията благоприятства предаването на заразата чрез инфектираната урина.

Механизмът на предаване на заразата от гризачите на хората е изяснен. ХТБС подобно на други природно-огнищни заболявания с естествен резервоар гризачи се предава по няколко начина. Хантавирусите, благогарение на високата им устойчивост във външната среда, могат да се предават чрез многобройни фактори. Заразата, отделена от резервоарите гризачи, може да попадне на голям брой обекти от външната среда, с които човек има контакт, осигуряващ ефективно предаване. Това са хранителни продукти, питейна вода (алиментарен път), предмети на бита (контактно-битов път), прах при прехвърляне на сено, слама (аерогенен път), ухапвания, ограсквания (покривен път). У нас основен механизъм на предаване на заразата се явява алиментарният. Във връзка с това класифицирането на ХТБС следва да бъде в групата на чревните инфекции.

Възприемчивостта на хората към заболяването е всеобща. След преболедуване остава траен имунитет. Риск от заразяване има за хората, които обитават или навлизат в природните огнища при лоши санитарно-битови условия – у нас това са планински горски работници, животновъди, екскурзианти. В България природните огнища са разположени в средно-планинския пояс с надморска височина 700 до 1600 м. Боледуват предимно мъжете – 90%. Причините са социално-икономически: в планинските горски ландшафти, където главно занятие е дърводобив („мъжка работа“) и животновъдство. След 1980 г. във връзка с въвеждането в дърводобива на технологии, които не благоприятстват заразяването, и хигиенизирането на труда и бита на горските работници, техният дял в заболяемостта намаля, за сметка на увеличаване на селско-стопанските труженици (разширяване на личното животновъдство). Интензивността на епидемичния процес не е голяма – няколко заболявания годишно. Медико-социалната тежест на ХТБС се обуславя от сравнително високата леталитет – около 15%.

Профилактика

Профилактиката на ХТБС се основава на принципите за борба с едно природно-огнищно заболяване. Тези принципи са вложени в организацията на националната здравеопазна сиситема. Първо – всестранно познаване на природните огнища (разкриване, граници, ландшафт, картотекиране и картографиране). Природните огнища в България са концентрирани в планинските райони на Рило-Пиринския масив, Западните Рогопи и Средна Стара планина. През последните десетилетия обаче се наблюдава „радиация“ на епидемичния процес към по-ниско разположени територии. Налице е кадастър на природните огнища в страната, създаден от В. Монеv и сътр.¹¹⁻¹³. Второ, всестранно познаване на резервоара на заразата (видов състав, численост, сезонна динамика, поведенчески реакции, миграционни процеси на гризачите). Системни скринингови серологични и вирусологични изследвания за степента на инфектираност на местните популации с хантавируса следва да се извършват системно. Необходимо е здравно-просветна дейност сред населението на природно-огнищните зони за начините на заразяване и предпазването от болестта.

Основна цел на борбата с ХТБС е стремежът да се намали популацията на гризачите в ендемичните ра-

йони до степен на практическа невъзможност за осъществяване на механизма на предаване на заразата. В огнището на заразата бързо проведената дератизация е основна противоепидемична мярка. Тя трябва да обхваща целия район на огнището в радиус от неколкостотин метра и да се използват бързодействащи родентициди. Впоследствие постигнатият успех (снижение на числеността на гризачите) се поддържа чрез системни дератизации с бавнодействащи препарати.

Мерките за прекъсване на механизма на предаване на заразата включват хигиеносъобразен начин на живот и труд на населението в природно-огнищните зони (негостъпност на гризачите до хранителни продукти, гарантирана питейна вода, лична хигиена). В силно запорашени помещения или дейности (прехвърляне на сено, слама) трябва да се работи с респиратор.

В Далечния Изток, където заболяемостта е висока, са разработени ваксини против ХТБС. У нас не се прилагат поради рядката, спорадична заболяемост и успешното прилагане на гореспоменатите профилактични и контролни мерки.

Благодарности

Изказваме благодарност за финансовата подкрепа на Фонд „Научни изследвания“, договор ДВУ 02/26 – 2010 г.

Литература

- Братованов, Д., Ж. Таргов, Х. Панчев, Л. Ангелов. – *Медицински проблеми*, 1967, №1, 35–39.
- Вербеv, П., Е. Гъбеv. – *Хигиена*, 1961, № 6, 17–22.
- Гавриловска, И. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). *Экспрес-информ., Вирусол. и вир. инф.*, 1982, № 12, 1–166.
- Гальперн, Э. А. Клиника инфекционных геморрагических болезней и лихорадок. Москва, Медгиз, 1960, с. 271.
- Гъбеv, Е. Епидемиология на ХТБС. – В: Радев, М., С. Василенко, Е. Гъбеv. Хеморагични трески. София, Мед. и физкулт., 1980, 90–122.
- Гъбеv, Е., К. Кузмов, В. Монеv, Т. Димитрова, М. Коновски, Н. Петрова и др. Върху разпространението на хеморагичния нефрозо-нефрит в България. – *Съвр. мед.*, 1975, № 2, 7–12.
- Гъбеv, Е., К. Кузмов, В. Монеv, Т. Димитрова, С. Димитрова, А. Грозеv. Върху епидемиологията на хеморагичните трески в НР България. – *Епидемиол., микробиол. и инф. бол.*, 1983, № 20, 265–270.
- Дроздов, С., Е. Ткаченко. Геморагическая лихорадка с почечным синдромом. – В: Арбовирусы и арбовирусные инфекции. Москва, Медицина, 1989, 289–335.
- Камаринчев, Б., В. Сербезов, Л. Тунева, И. Шейков, П. Грешикова и др. Проучвания върху етиологията и екологията на хеморагичната треска с бъбречен синдром в България. VI конгрес по микробиология, 13–15.X.1985, рез. 132.
- Камаринчев, Б., В. Монеv, М. Тихолова. Хеморагична треска с бъбречен синдром. – В: Арбовирусни инфекции – вирусни хеморагични трески и биотероризъм. София, 2005, 143–158.
- Монеv, В., Е. Гъбеv, С. Димитрова. Кадастър на природните огнища на ХТБС в България. – *Служ. бюлетин НЦЗПБ*, 1991, № 4, 53–68.
- Монеv, В. Епидемиология на вирусните хеморагични трески в България на съвременния етап. Ст. Загора, 1991, хабилитационен труд. 465 с.
- Монеv, В. Хеморагична треска с бъбречен синдром (ХТБС) – история, етиология, епидемиология, природна огнищност, профилактика и борба. – В: Актуални природно-огнищни инфекции в България. Под ред. на Л. Ангелов. Пловдив, ИК-ВАП, 2002, 40–61.
- Сербезов, В., Б. Камаринчев. ХТБС и селско-стопанските животни. – *Ветеринарна сбирка*, 1989, № 1, 46–48.
- Сербезов, В., Б. Камаринчев, Г. Гебеджиев. Угобен и гостъпен способ за сероепидемиологично разузнаване на ХТБС. Трети нац. конгр. по мед. география, Варна, 10–12.X.1986.
- Христов, Л., М. Матева. Гризачите. София, Изд. БАН, 1986. 280 с.
- Aitichou, M., S. Saleh, A. Mc Elroy, C. Schmaljohn, M. Ibrahim. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. – *J Virol Methods*, 2005, № 24, 21–26.
- Araki, K., K. Yoshimatsu, M. Ogi-no, H. Ebihara, A. Lundkvist, H. Kariwa et al. Truncated hantavirus nucleocapsid proteins for serotyping Hantaan, Seoul, and Dobrava hantavirus infections. – *J Clin Microbiol*, 2001, № 39, 2397–2404.
- Bektimirov, T. World perspective of haemorrhagic fever with renal syndrome. Rep. In working group, viral disease unit, WHO, 3–5.X.1983, Geneva.
- Brummer-Korvenkontio, M. et al. – *J Infect Dis*, 1980, № 141, 131–134.
- Chu YK., Rossi C., LeDuc J., Lee H., Schmaljohn S., Dalrymple J. Serological relationships among viruses in the Hantavirus genus, family Bunyaviridae. *Virology* 198, 1994; № 1 196–204.
- Elgh F., Lundkvist A., Alexeyev O., Stenlund H., Avsic-Zupanc T., Hjelle B. et al. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. *J Clin Microbiol* 35, 1997; 1122–1130.
- Gajdusek D.C. *Klin Wschr* 34,1956; 29-769.
- Garin D., Peyrefitte C., Crance J., Faou A., Jouan A., Bouloy M. Highly sensitive Taqman PCR detection of Puumala hantavirus. *Microbes Infect* 3, 2001; (9) 739–745.
- Hedman K., Vaheri A., Brummer-Korvenkontio M. Rapid diagnosis of hantavirus disease with an IgG-avidity assay. *Lancet* 338, 1991; (8779) 1353-1356.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.